

ОНКОЛОГИЯ

УДК 616.36-07

В. А. Ершов

МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ КРИТЕРИИ ПЕРВИЧНОГО РАКА ПЕЧЕНИ

Городской клинический онкологический диспансер, Санкт-Петербург

Первичный рак печени — редко выявляемое среди населения нашей страны [1] онкологическое заболевание, отличающееся быстрым прогрессированием и низкими показателями продолжительности жизни больных [2, 3]. Для проведения адекватного лечения необходимо определить его форму и степень дифференцировки при патоморфологическом исследовании, которое осуществляют гистологическим и/или цитологическим методами [4, 5].

В данной работе проанализированы результаты параллельных гистологических и цитологических исследований биоптатов 41 больного первичным раком печени, находившихся на обследовании и лечении в Санкт-Петербургском городском клиническом онкологическом диспансере в период с апреля 2004 г. по октябрь 2008 г.

Целью нашего исследования являлось сопоставление гистологических и цитологических критериев первичного рака печени и выявление характерных для вариантов гепатоцеллюлярного рака дистрофических изменений.

Материалы и методы исследования. Материал для исследования получали в результате трепан-биопсии пораженного участка печени, проводимой по стандартной методике под контролем УЗИ, и распределяли для гистологического и цитологического исследований [5].

Гистологические препараты окрашивали гематоксилином и эозином, альциановым синим по методу ван Гизон. В 66,7 % случаев диагностированного железистого рака печени дополнительно проводили иммуногистохимические исследования [6] с использованием специальных наборов производства фирмы Dako для определения панцитокератина (AE1/AE3), цитокератина 7 (СК7), моноклонального ракового эмбрионального антигена (CEA). Цитологические препараты окрашивали азуром-эозином, альциановым синим и суданом III [5].

При гистологическом исследовании определяли форму, структуру опухоли, объемную плотность паренхимы и стромального компонента, используя счетную стереометрическую сетку В. С. Сидорина [5], клеточные и внеклеточные дистрофические изменения, и сопоставляли их с результатами цитологического исследования соответствующих случаев.

Заключения о характере выявленного патологического процесса формулировали в соответствии с действующими гистологическими классификациями [2, 7].

© В. А. Ершов, 2009

Достоверность различий между исследуемыми показателями оценивали на основании критериев Стьюдента и Вилкоксона–Манна–Уитни с уровнем значимости $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение. Среди больных были 22 мужчины и 19 женщин в возрасте 20–79 лет. Наибольшее количество больных — 20 человек (48,7 %) выявлено в возрастной группе 60–69 лет.

Гепатоцеллюлярный рак диагностирован у 29 пациентов. Из них в 7 случаях наблюдали трабекулярный, в 12 — цирротический, в 9 — железистый и в 1 — анапластический варианты печеночно-клеточного рака. Холангиоцеллюлярный рак верифицирован у 12 пациентов.

В наших наблюдениях трабекулярного, цирротического и железистого вариантов гепатоцеллюлярного рака и холангиоцеллюлярного рака при снижении дифференцировки опухолей отмечено уменьшение объемной плотности их паренхиматозного компонента с одновременным нарастанием объемной плотности стромального компонента (табл. 1).

Таблица 1

Соотношение объемных плотностей первичного рака печени

Вариант структуры		Степень дифференцировки	Объемная плотность (%)	
			Паренхима	Строма
Гепатоцеллюлярный рак	Трабекулярный рак	Высокая	98,21 ± 0,27	1,79 ± 0,27
		Умеренная	92,18 ± 0,54	7,8 ± 0,54
		Низкая	43,05 ± 0,99	56,95 ± 0,99
	Цирроз-рак	Высокая	90,35 ± 0,59	9,65 ± 0,59
		Умеренная	86,18 ± 0,69	13,82 ± 0,69
		Низкая	14,25 ± 0,70	85,75 ± 0,70
	Железистый рак	Высокая	98,72 ± 0,22	1,28 ± 0,22
		Умеренная	75,24 ± 0,86	24,76 ± 0,86
		Низкая	35,65 ± 0,96	64,35 ± 0,96
	Анапластический рак		60,52 ± 0,97	39,48 ± 0,97
Холангиоцеллюлярный рак		Высокая	96,42 ± 0,37	3,58 ± 0,37
		Умеренная	84,18 ± 0,72	15,82 ± 0,72
		Низкая	60,36 ± 0,97	39,64 ± 0,97

Независимо от степени дифференцировки трабекулярного варианта печеночно-клеточного рака его паренхима сохраняла трабекулярное строение [8] и не имела четкой границы с окружающей ее паренхимой печени и участками некроза.

Строма представлена в виде перегородок, разделяющих трабекулы, и расширялась в портальных зонах. Ее во всех случаях формировали коллагеновые волокна, в 85,7 % наблюдений содержащие кислые мукополисахариды. В препаратах высоко- и умереннодифференцированного рака видны оптически пустые сосуды и желчные протоки в портальных зонах, в препаратах низкодифференцированного рака — в новообразованных сосудах в фиброзных участках стромы и окружающей паренхиме печени выявлены раковые эмболы.

В случаях высоко- и умереннодифференцированного цирроза-рака опухолевые клетки наряду с гепатоцитами или участками некроза присутствовали в составе ложных долек [9] или полностью их заполняли. Строма представлена окружающими их эластическими

прослойками и широкими, содержащими кислые мукополисахариды коллагеновыми участками, окружающими портальные вены и желчные протоки. Паренхима низкодифференцированных опухолей представлена солидными участками, окруженными со всех сторон коллагеновой стромой, накапливающей кислые мукополисахариды. В препаратах умеренно- и низкодифференцированного цирроза-рака в междольковых фиброзных прослойках и дистрофически измененной паренхиме печени наблюдали мелкие новообразованные сосуды, заполненные раковыми эмболами.

Опухолевые клетки в гистологических и цитологических препаратах трабекулярного и цирротического вариантов печеночно-клеточного рака преимущественно округлой и неправильной полигональной формы, в 1,5–2 и более раза превышающие размеры типичного гепатоцита [5, 7], с округлыми или угловатыми средними или крупных размеров гиперхромными ядрами с глыбчатым хроматином и мелких размеров ядрышками, с преимущественно дистрофически измененной цитоплазмой. При снижении дифференцировки данных опухолей отмечали нарастание численности атипичных клеток [7], в том числе и 2–7 ядерных клеток. Во всех наблюдениях цирроза-рака и в препаратах низкодифференцированного трабекулярного рака их дополняли клетки с единичными митозами, в том числе патологическими (табл. 2).

Таблица 2

Цитологические критерии первичного рака печени

Вариант структуры		Степень дифференцировки	Количество опухолевых клеток (%)			
			с гиперхроматозом	много-ядерных	с митозами	с патолог. митозами
Гепатоцеллюлярный рак	Трабекулярный рак	Высокая	35,82 ± 0,95	10,24 ± 0,60	–	–
		Умеренная	44,42 ± 0,99	37,56 ± 0,96	–	–
		Низкая	66,68 ± 0,94	36,81 ± 0,96	1,19 ± 0,07	0,82 ± 0,18
	Цирроз-рак	Высокая	43,76 ± 0,99	22,90 ± 0,84	1,00 ± 0,06	0,52 ± 0,14
		Умеренная	69,82 ± 0,91	11,23 ± 0,63	0,52 ± 0,14	0,52 ± 0,14
		Низкая	76,94 ± 0,84	23,25 ± 0,84	10,52 ± 0,61	9,52 ± 0,58
	Железистый рак	Высокая	66,68 ± 0,94	2,58 ± 0,31	–	–
		Умеренная	70,75 ± 0,90	6,96 ± 0,50	–	–
		Низкая	79,59 ± 0,81	6,84 ± 0,50	1,52 ± 0,24	2,00 ± 0,09
	Анапластический рак		60,41 ± 0,97	24,62 ± 0,86	2,22 ± 0,29	0,82 ± 0,18
Холангиоцеллюлярный рак			Высокая	–	–	–
			Умеренная	56,88 ± 0,99	2,76 ± 0,32	–
			Низкая	64,34 ± 1,19	4,08 ± 0,39	1,08 ± 0,07

В случаях железистого варианта гепатоцеллюлярного рака имела место тубулярная структура паренхимы опухолей. Просветы желез высокодифференцированного железистого рака заполнены желчью или слизистыми массами. Скопления желчного пигмента в просвете желез умереннодифференцированных опухолей выявлены в 33,3 % наблюдений, а в просвете желез низкодифференцированного рака вообще отсутствовали.

Строма в высоко- и умереннодифференцированных опухолях представлена эластическими, а в низкодифференцированных — коллагеновыми волокнами. Стромальный

компонент умереннодифференцированного рака частично, а низкодифференцированного рака — полностью отграничивал опухолевую паренхиму от окружающей паренхимы печени альвеолярной структуры с оптически пустыми портальными венами и истинными желчными протоками. В собственных сосудах умеренно- и низкодифференцированных опухолей наблюдали раковые эмболы.

В гистологических и в цитологических препаратах гепатоцеллюлярной аденокарциномы опухолевые клетки цилиндрической или неправильно округлой формы средних размеров с гиперхромными, смещенными к периферии ядрами с глыбчатым хроматином, мелкими ядрышками, гомогенной или вакуолизированной цитоплазмой, в том числе многоядерные. В цитологических препаратах опухолевые клетки группировались в розетковидные комплексы. В препаратах низкодифференцированного железистого рака их дополняли клетки с единичными митозами, в том числе патологическими (см. табл. 2).

В 71,4 % иммуногистохимических препаратов железистого варианта гепатоцеллюлярного рака в опухолевых клетках выявлена экспрессия AE1/AE3, в 42,8 % — экспрессия CK7. Реакция на СЕА во всех наблюдениях была отрицательной.

В случае анапластического варианта печеночно-клеточного рака объемная плотность паренхиматозного компонента, представленного солидными структурами, превышала объемную плотность стромального компонента (см. табл. 1), сформированного эластическими волокнами, не полностью отграничивающими паренхиму опухоли от окружающей паренхимы печени.

Опухолевые клетки крупных и средних размеров неправильной и лентовидной формы с гиперхромными ядрами с глыбчатым хроматином, мелкими или крупными ядрышками и дистрофически измененной цитоплазмой. Характерны многоядерные клетки и клетки с митозами, в том числе патологическими (см. табл. 2).

В препаратах гепатоцеллюлярного рака выявлены критерии дистрофических изменений ядра и/или цитоплазмы опухолевых клеток, отражающие нарушения белкового, углеводного, жирового и пигментного обменов.

Среди всех вариантов дистрофий во всех наблюдениях лидировали клеточные диспротеинозы, наиболее затрагивающие цитоплазматический компонент клетки (табл. 3). Их наличие свидетельствовало о нарушении окислительных процессов, приводящих к распаду жиробелковых комплексов цитоплазмы. Так, при снижении дифференцировки трабекулярного варианта рака нарастала численность опухолевых клеток с зернистой и вакуольной дистрофией цитоплазмы, цирротического варианта — на фоне увеличения численности клеток с зернистой дистрофией цитоплазмы снижалась численность клеток с вакуольной дистрофией. В опухолевых клетках железистого варианта рака наблюдали только вакуольную дистрофию цитоплазмы. В препаратах анапластического рака количество клеток с зернистой дистрофией цитоплазмы уступало численности клеток с вакуольной, являющейся показателем развития клеточной дегенерации. В препаратах всех вариантов печеночно-клеточного рака количество клеток с вакуольной дистрофией ядерного компонента намного уступало количеству клеток с белковой дистрофией цитоплазмы (см. табл. 3).

Нарушения клеточного пигментного обмена в препаратах трабекулярного и железистого вариантов рака проявлялись увеличением численности клеток с включениями желчных кислот, в отличие от цирротического варианта рака, при котором отмечена обратная закономерность (табл. 4).

Нарушения клеточного липидного обмена в препаратах печеночно-клеточного рака при снижении дифференцировки опухолей проявлялись уменьшением численности клеток,

Таблица 3

Клеточные диспротеинозы в препаратах гепатоцеллюлярного рака

Вариант структуры	Степень дифференцировки	Количество опухолевых клеток (%)			
		Вакуольная дистрофия ядра	Изменения цитоплазмы		
			Мелко зернистая	Вакуоли мелкие	Вакуоли крупные
Трабекулярный рак	Высокая	0,86 ± 0,18	21,88 ± 0,82	9,90 ± 0,60	—
	Умеренная	10,04 ± 0,60	56,92 ± 0,99	18,24 ± 0,77	—
	Низкая	13,00 ± 0,67	56,76 ± 0,99	18,42 ± 0,78	—
Цирроз-рак	Высокая	50,53 ± 0,99	38,12 ± 0,97	25,84 ± 0,86	15,52 ± 0,72
	Умеренная	29,34 ± 0,91	57,78 ± 0,98	15,12 ± 0,72	10,14 ± 0,60
	Низкая	24,99 ± 0,86	75,94 ± 0,85	—	—
Железистый рак	Высокая	0,52 ± 0,14	—	30,14 ± 0,92	16,52 ± 0,74
	Умеренная	0,52 ± 0,14	—	18,22 ± 0,77	5,44 ± 0,45
	Низкая	3,52 ± 0,36	—	29,12 ± 0,91	10,82 ± 0,62
Анапластический рак		2,52 ± 0,31	29,20 ± 0,91	48,64 ± 1,00	—

Таблица 4

Нарушения клеточного пигментного, липидного и углеводного обменов в препаратах гепатоцеллюлярного рака

Вариант структуры	Степень дифференцировки	Количество опухолевых клеток (%)			
		с желчным пигментом	с нейтральными жирами		с «полыми» ядрами
			В цитоплазме	В ядре	
Трабекулярный рак	Высокая	12,06 ± 0,65	58,24 ± 0,97	0,26 ± 0,07	12,62 ± 0,66
	Умеренная	15,48 ± 0,72	42,59 ± 0,99	0,92 ± 0,19	12,22 ± 0,65
	Низкая	16,09 ± 0,73	28,76 ± 0,90	2,56 ± 0,32	14,28 ± 0,69
Цирроз-рак	Высокая	36,22 ± 0,96	46,82 ± 0,99	0,32 ± 0,11	3,20 ± 0,35
	Умеренная	54,54 ± 0,99	38,24 ± 0,97	1,24 ± 0,22	7,68 ± 0,53
	Низкая	14,26 ± 0,70	38,68 ± 0,97	3,58 ± 0,37	5,63 ± 0,46
Железистый рак	Высокая	1,69 ± 0,26	49,93 ± 1,00	—	—
	Умеренная	3,88 ± 0,38	40,46 ± 0,98	—	—
	Низкая	3,64 ± 0,37	33,25 ± 0,94	—	—
Анапластический рак		3,32 ± 0,36	31,42 ± 0,93	2,42 ± 0,31	12,22 ± 0,65

в цитоплазме которых содержались нейтральные жиры или холестерин. Это свидетельствовало об угнетении накопительной функции злокачественно перерожденных гепатоцитов, обусловленной изменениями структуры их цитоплазмы. Одновременно с этим в случаях трабекулярного и цирротического вариантов рака отмечена тенденция к росту численности клеток с жировой дистрофией ядра, не свойственной клеткам гепатоцеллюлярной аденокарциномы (см. табл. 4).

Косвенным критерием нарушений углеводного обмена в гистологических препаратах служило наличие опухолевых клеток с «полыми» [10] или их аналогов в цитологических

препаратах — клеток с псевдостекловидными ядрами [5], количество которых существенно не изменялось при изменении степеней дифференцировки соответствующих опухолей (см. табл. 4). Их присутствие свидетельствует о перераспределении в опухолевых клетках запасов гликогена и, по-видимому, обусловлено нарушением регенераторных возможностей опухолевых клеток.

В препаратах анапластического рака липиды выявлены в цитоплазме почти каждой третьей опухолевой клетки, а количество клеток с нарушениями углеводного обмена почти в 4 раза превышало численность клеток с включениями желчного пигмента (см. табл. 4).

В препаратах холангиоцеллюлярного рака объемная плотность паренхиматозного компонента уменьшалась при снижении дифференцировки опухоли, но во всех наблюдениях преобладала над объемной плотностью стромального компонента (см. табл. 1).

Паренхима высокодифференцированного рака представлена тубулярной [2, 11], умереннодифференцированного рака — тубулярно-папиллярной [2, 12], низкодифференцированного рака — солидно-железистой аденокарциномой [5]. В просветах желез высоко- и умереннодифференцированных опухолей наблюдали скопления муцина и единичные сегментоядерные лейкоциты.

Стромальный компонент высоко- и умереннодифференцированных холангиокарцином формировали эластические волокна межжелезистых прослоек, дополняемые в препаратах низкодифференцированного рака обширными коллагенизированными участками фиброза, накапливающими кислые мукополисахариды и отграничивающими паренхиму опухоли от паренхимы печени. Собственные сосуды опухоли [13], расположенные на границе с паренхимой печени, заполнены раковыми эмболами.

В препаратах высокодифференцированного рака опухолевые клетки мелких размеров кубической и цилиндрической формы с нормохромными ядрами округлой формы с тяжистым хроматином, единичными мелкими ядрышками, гомогенной цитоплазмой. В препаратах умеренно- и низкодифференцированных опухолей опухолевые клетки преимущественно средних размеров цилиндрической формы с гиперхромными округлой формы ядрами с тяжистым или глыбчатым хроматином, множественными мелкими или крупными ядрышками, с гомогенной или вакуолизированной цитоплазмой, в том числе 3–4 ядерные клетки. В препаратах низкодифференцированной холангиокарциномы их дополняли единичные клетки с митозами, в том числе патологическими (см. табл. 2). В цитологических препаратах высокодифференцированной холангиокарциномы клетки рака сгруппированы преимущественно в папиллярные комплексы, умереннодифференцированного рака — в розетковидные и папиллярные, низкодифференцированного рака — в папиллярные и солидные комплексы. Опухолевых клеток с «полыми» или с псевдостекловидными ядрами, включениями желчных кислот или липидов в препаратах холангиоцеллюлярного рака не наблюдали.

Во всех иммуногистохимических исследованиях холангиоцеллюлярного рака в опухолевых клетках выявлена экспрессия AE1/AE3. В 60 % наблюдений клетки рака давали положительную реакцию на CK7 и на CEA.

Таким образом, по результатам проведенных исследований можно сделать следующие выводы.

При снижении дифференцировки первичного рака печени уменьшается объемная плотность паренхиматозного компонента опухоли, возрастает численность опухолевых клеток в препаратах биоптатов и дистрофических изменений в них. В случае трабекулярного

и цирротического вариантов гепатоцеллюлярного рака сохраняются структурные и цитологические критерии, позволяющие подтвердить их гистогенез. Наличие в клетках железистого и анаплазированного вариантов гепатоцеллюлярного рака липидов является подтверждением их гистогенеза. Использование комбинации таких иммуногистохимических маркеров, как панцитокератин AE1/AE3, цитокератин 7 и моноклональный раковый эмбриональный антиген, не позволяет провести дифференциальную диагностику между гепато- и холангиокарциномами.

Литература

1. Гарин А. М., Базин И. С. Злокачественные опухоли пищеварительной системы. М., 2003.
2. Tumours of the liver and intrahepatic bile ducts // Pathology and genetics of tumours of the digestive system: World Health Organization classification of tumours / Eds. S. R. Hamilton, L. A. Aaltonen. Lyon, 2000. P. 157–202.
3. Колосов А. Е., Журавлёв В. А. Рак печени и прогноз для больных. СПб., 2002.
4. Screening, prevention and treatment of esophageal, gastric and hepatic malignancies / Ed. M. C. Capell. Philadelphia, 2005.
5. Ершов В. А., Рылло А. Г., Сидорин В. С. Диагностика узловых образований печени в онкологической практике / Под ред. Г. М. Манихаса. СПб., 2007.
6. Diagnostic immunohistochemistry / Ed. D. J. Dabbs. Edinburgh, 2003.
7. Edmondson H. A., Steiner P. E. Primary carcinoma of the liver: A study of 100 cases among 48900 necropsies // Cancer. 1954. Vol. 7. P. 403–462.
8. Okuda K., Mitchell D. G., Itai Y., Ariyama J. Hepatobiliary diseases: pathophysiology and imaging. Oxford, 2001.
9. Непомнящая Е. М., Гусарев С. А. Морфологическая характеристика первичного и метастатического рака печени. Ростов н/Д, 2006.
10. Серов В. В., Латин К. Морфологическая диагностика заболеваний печени. М., 1989.
11. Anthony P. P. Tumors and tumor-like lesions of the liver and biliary tract // Pathology of the liver / Eds. R. N. MacSween, P. P. Anthony, P. J. Scheuer et al. Edinburgh, 2002. P. 268–279.
12. Curley S. A. J., Cusak C., Tanabe K. K. et al. Advances in the treatment of liver tumours. St.-Louis, 2002.
13. Гранов Д. А., Тен П., Рассказов А. К., Пожарисский К. М. Особенности ангиогенеза в раке печени и их прогностическое значение (клинико-иммуногистологическое исследование) // Арх. патол. 2006. Вып. 68. № 6. С. 6–10.

Статья принята к печати 18 июня 2009 г.